

le sang (protéomique)... En parallèle, à partir d'échantillons de selles et d'urines, nous déterminerons les espèces bactériennes du microbiote intestinal et les métabolites qu'elles produisent, les lipides notamment.

D'ici à cinq ans, l'un des objectifs est d'établir des atlas moléculaires des différents types cellulaires aussi bien pathologiques que physiologiques: quelles sont les proportions des différentes sous-populations de lymphocytes T? Quels gènes sont préférentiellement exprimés? Quelles molécules interagissent?

Avec un objectif de thérapeutique?

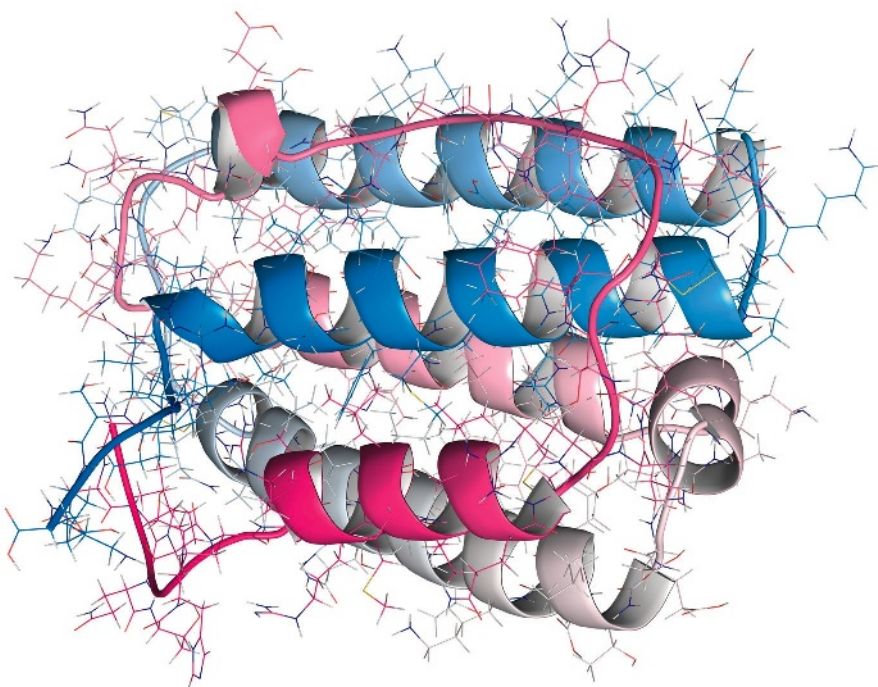
Oui. L'idée est de prédire l'évolution d'une pathologie, de repérer les voies moléculaires défaillantes sur lesquelles on peut intervenir. Nous espérons développer des outils bio-informatiques fondés sur ces études moléculaires afin, d'une part, d'aider au diagnostic et, d'autre part, de guider la décision thérapeutique dans le choix des médicaments. De la sorte, on s'affranchira de la cause génétique et du nom de la maladie. Par exemple, à l'aide de ces outils, on pourrait montrer qu'un patient atteint d'un lupus est éligible à un autre traitement que les médicaments couramment utilisés parce qu'on a repéré après analyse de ses cellules immunitaires une dérégulation spécifique d'une voie moléculaire.

À quoi ressemble aujourd'hui le paysage thérapeutique?

Outre les corticoïdes, nous disposons de nombreuses drogues cytotoxiques qui freinent la réponse immunitaire et, en particulier, celle des lymphocytes T et B. Mais le problème de ces traitements est qu'ils sont non spécifiques: ils éliminent au moins une grande proportion des lymphocytes. S'ensuivent des effets indésirables, des infections, par exemple, même si on adapte les dosages de façon à contrôler la réponse auto-immune tout en préservant au maximum la réponse anti-infectieuse.

Après, tout un arsenal de molécules spécifiques cible certaines voies moléculaires ou fonctionnelles du système immunitaire. Les plus connues sont les anti-TNF (le TNF étant une importante cytokine – un messenger entre cellules – impliquée dans l'inflammation). La polyarthrite rhumatoïde a été la première à bénéficier de ces anticorps qui ont ensuite été utilisés dans d'autres pathologies avec plus ou moins de succès, notamment les maladies auto-immunes ou inflammatoires du système digestif, dont les rectocolites hémorragiques.

D'autres molécules ciblant des cytokines et développées plus récemment, comme les anti-interleukine 1 et les antirécepteurs de l'interleukine 6, bloquent des pans de la réponse immunitaire en préservant les autres. Citons aussi le rituximab, qui vise spécifiquement les lymphocytes B (les cellules qui produisent les



La structure tridimensionnelle d'un interféron de type 1, en l'occurrence l'interféron alpha 2a.

anticorps) en épargnant les T. Ce type de médicament est utilisé pour des pathologies auto-immunes dans lesquelles on pense que les anticorps ont un rôle principal. Ainsi, il n'est pas prescrit contre le diabète de type 1 où ce sont plutôt les lymphocytes T qui infiltrent les tissus, en l'occurrence du pancréas.

Aujourd'hui, les molécules qui ont le vent en poupe sont les «JAKinibs»: ruxolitinib, baricitinib, tofacitinib... Ces inhibiteurs de voies de signalisation bloquent des enzymes (des kinases nommées «JAK») associées à l'intérieur des cellules à tous les récepteurs de cytokines exposés à l'extérieur. En conséquence, le message de ces dernières est bloqué et n'est pas transmis dans les cellules dotées de ces récepteurs. La réponse immunitaire est freinée.

Les JAKinibs ont été utilisés initialement pour bloquer la réponse aux interférons de type 1, une voie moléculaire importante de détection des ADN bactériens et de lutte contre l'infection. Cependant, une mutation du gène *Sting* se traduit par l'activation permanente de cette voie moléculaire. Chez les enfants porteurs de cette mutation, la production excessive d'interféron de type 1 conduit à des vasculopathies, des maladies vasculaires des extrémités parfois très graves lorsqu'elles dégénèrent en gangrène. Autre conséquence, l'infiltration de lymphocytes B et de monocytes dans les poumons entraîne une fibrose et un déficit d'oxygénation important.

Pour lutter contre cette pathologie, on ne dispose d'aucune molécule qui ralentisse la production d'interféron, mais il existait sur le marché un JAKinib qui a été repositionné. En brouillant le message des interférons, il minimise les conséquences de cette surproduction.